



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2014/2015

Luis Miguel Branco de Castro
Carcinoma epidermoide da boca e
orofaringe. Fatores de prognóstico

março, 2015

FMUP



FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Luis Miguel Branco de Castro
Carcinoma epidermoide da boca e
orofaringe. Fatores de prognóstico

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Otorrinolaringologia

Tipologia: Dissertação

Trabalho efetuado sob a Orientação de:

Dr. Eduardo António Santo Cardoso

Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:

Revista da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e

Cirurgia Cérvico-facial

março, 2015

FMUP

Eu, Luis Miguel Branco de Castro, abaixo assinado, nº mecanográfico 200900285, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação:

Luis Miguel Branco de Castro

NOME

Luis Miguel Branco de Castro

CARTÃO DE CIDADÃO OU PASSAPORTE (se estrangeiro)

E-MAIL

TELEFONE OU TELEMÓVEL

13975890

mimed09022@med.up.pt

915221502

NÚMERO DE ESTUDANTE

DATA DE CONCLUSÃO

900800285

23/3/2015

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Otorrinolaringologia

TÍTULO DISSERTAÇÃO/~~MONOGRAFIA~~ (riscar o que não interessa)

Carcinoma epidermoide da boca e orofaringe. Fatores de Prognóstico

ORIENTADOR

Dr. Eduardo António Santos Cardoso

COORDINADOR (se aplicável)

É autorizada a reprodução integral desta Dissertação/~~Monografia~~ (riscar o que não interessa) para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projectos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 23/03/2015

Assinatura conforme cartão de identificação: Luis Miguel Branco de Castro

*Á minha família,
sem a qual este percurso
não havia sequer começado.
A todos que sempre me apoiaram.*

.

Carcinoma epidermóide da boca e orofaringe. Fatores de prognóstico.

Oral and oropharyngeal epidermoid carcinoma. Prognostic factors.

Resumo

Objetivos: Vários fatores foram evidenciados como sendo relevantes em termos de prognóstico para o carcinoma epidermoide da boca e orofaringe (CEBO). Este trabalho tem como objetivo avaliar retrospectivamente a influencia desses fatores no prognóstico do CEBO.

Métodos: Foram avaliados 168 doentes seguidos na consulta oncológica de cabeça e pescoço do Hospital de São João entre 2004 e 2009 segundo as variáveis: género, idade, exposição a fatores de risco, estadiamento, tratamento efetuado e sobrevivência a 5 anos.

Resultados: Foram encontradas diferenças epidemiológicas em relação à literatura quanto à idade diagnóstica, incidência de fatores de risco e prognóstico global.

Conclusão: Concluiu-se que existe um aumento da prevalência da doença em doentes mais jovens e sem fatores de risco tradicionais (apesar de não ter sido avaliada a infeção por HPV). Constatou-se também uma elevada incidência de doença em estadio elevado. O estadiamento à altura do diagnóstico revelou-se o fator mais importante em termos de prognóstico.

Palavras-chave: Carcinoma epidermoide; boca; orofaringe; prognóstico.

Abstract

Intruduction: Several factors have been included as relevant to the prognosis of oral and oropharyngeal epidermoid cancer (OOEC). In this paper we will try to understand the influence of those factors on the prognosis of OOEC patients.

Methods: 168 patients diagnosed with OOEC at the oncological head and neck group appointment, between 2004 and 2009, where evaluated about sex, diagnostic age, incidence of risk factors, treatment and 5-year-survival.

Results: We have found a change in the epidemiologic characteristics of the OOEC in relation to diagnostic age, incidence of risk factors and prognosis. Disease stage was found to be the most relevant prognostic factor between the variables analysed.

Conclusion: We've concluded that there is an increase of OOEC in younger patients and without traditional risk factors (although the status of HPV infection was not evaluated). We have also noticed an increased incidence of high-stage disease. The stage at diagnosis was the most relevant prognostic factor.

Key-words: Epidermoid cancer, Oral, Oropharyngeal, Prognosis.

Introdução

O carcinoma epidermoide da boca e orofaringe (CEBO) representa a oitava causa mais comum de neoplasia (aproximadamente 6% de todos os carcinomas)¹, estando a sua incidência a aumentar². Esta neoplasia é descrita classicamente como atingindo preferencialmente o género masculino, em idades avançadas (após a sexta década de vida com idade média à altura do diagnóstico de 62 anos)³, associada a fatores de risco (FR) típicos como tabagismo, consumo de álcool^{2, 4}, e mau prognóstico associado (sobrevivência a 5 anos inferior a 50/65%)^{4, 5}.

Existe uma distribuição geográfica desta patologia com zonas de alto risco, onde o CEBO pode atingir até cerca de 25% ao ano das novas neoplasias, como por exemplo o sudeste asiático, e zonas onde a incidência é bastante reduzida (ie, Grécia). Portugal tem uma incidência intermédia entre os países da Europa com incidência inferior a 5% ao ano dos novos casos de carcinoma⁶. Esta variação geográfica pode em parte ser explicada pela prevalência de exposição a determinados fatores de risco explicados adiante.

Nos últimos anos temos assistido a uma mudança no fenótipo da doença com uma diminuição da idade à altura do diagnóstico (cerca da 4ª/5ª década), uma ausência de FR clássicos, um melhor prognóstico associado e associação com a infeção pelo *vírus papiloma humano* (HPV)^{2, 7, 8}. Estas alterações na clínica do CEBO levantam questões sobre o papel dos vários fatores prognósticos associados à neoplasia em questão. A literatura refere-se aos seguintes determinantes prognósticos:

-Fatores de risco

Os FR mais bem estabelecidos são o tabaco e o álcool, que apesar de serem fatores independentes, possuem um efeito sinérgico na patogénese do CEBO. O tabaco possui agentes carcinogénicos que produzem alterações estruturais no DNA e está associado a um risco 6 a 9 vezes maior de desenvolver neoplasia, sendo este efeito cumulativo⁴. O álcool por

si só representa um aumento do risco de desenvolvimento de CEBO de 6 vezes em comparação com a população geral⁹. Quando estes dois FR se associam, além de aumentarem o risco de desenvolvimento de neoplasia em cerca de 13 vezes, estão também associados a pior prognóstico com doença mais agressiva e pior resposta ao tratamento padrão^{4, 9, 10}. Algumas formas de tabaco, nomeadamente tabaco de mascar (*betel quid*), características de algumas zonas onde o CEBO é mais prevalente estão associadas a um risco ainda maior.

A infeção por genótipos HPV de alto risco (HPV16/18), associados comumente a verrugas, neoplasias do colo do útero entre outras, tem sido cada vez mais implicada como FR e fator etiológico do CEBO com ausência de FR clássicos em pacientes mais jovens. O risco de desenvolver neoplasia está melhor documentado na orofaringe do que na cavidade oral¹¹. O CEBO associado a infeção por genótipos de HPV de alto risco está associado a diagnóstico em estadios precoces, melhor resposta ao tratamento, doença menos agressiva e portanto melhor prognóstico (taxa de sobrevivência a 2 anos após falência do tratamento inicial de 55% em HPV+ vs. 28% em HPV- ($p < 0.001$))^{7, 12-14}. Os FR estão também associados à incidência diferencial de efeitos adversos do tratamento¹⁵.

-Fatores genéticos

Vários estudos evidenciaram vias genéticas de patogénese do CEBO, estando associadas ao tabagismo as mutações no gene p53 e nos genes responsáveis pela reparação génica. Por outro lado associadas à ação dos componentes E6 e E7 dos genótipos de HPV de alto risco encontram-se as mutações dos genes Rb e p53. Nenhuma destas vias conseguiu ser significativamente associada a alterações prognósticas^{10, 16}.

-Fatores individuais

O CEBO é mais frequente no género masculino (2:1). Esta diferença de géneros parece estar relacionada com a incidência de FR não sendo preditiva de melhor ou pior prognóstico.

A idade de diagnóstico por sua vez tem significado prognóstico, tendo sido demonstrado que uma idade superior a 65 anos está associada a pior prognóstico^{3, 17}.

-Estadiamento à altura do diagnóstico

O estadiamento clínico e estadiamento segundo sistemas TNM (tabelas 1 e 2) são os determinantes prognósticos mais importantes do CEBO. O sistema TNM avalia extensão da doença local (T), envolvimento ganglionar (N) e presença de metástases (M).

Tabela 1
Estadiamento clínico das neoplasias da boca e orofaringe

Estadiamento clínico	
0	T _{is} N0M0
I	T1N0M0
II	T2N0M0
III	T3N0M0
	T1-3N1M0
IVa	T4aN0-1M0
	T1-4aN2M0
IVb	T4bN0-3M0
	T0-4bN0-3M1

Tabela 2

Estadiamento TNM das neoplasias da boca e orofaringe.

Estadiamento TNM		
T	0	Sem evidência de neoplasia primária
	Is	Carcinoma <i>in-situ</i>
	1	Tumor até 2cm de maior diâmetro
	2	Tumor entre 2 e 4 cm de maior diâmetro
	3	Tumor com mais de 4 cm de maior diâmetro
	4	a Tumor invade estruturas adjacentes. Doença local moderadamente avançada
		b Tumor invade estruturas adjacentes atingindo tecidos profundos. Doença local muito avançada
N	0	A neoplasia ainda não atingiu nenhum gânglio linfático
	1	A neoplasia atingiu um gânglio linfático do mesmo lado da neoplasia primária, não tendo este mais de 3cm de maior diâmetro.
	2	a A neoplasia atingiu um gânglio linfático do mesmo lado da neoplasia primária, medindo este mais de 3cm e menos de 6cm de maior diâmetro.
		b A neoplasia atingiu dois ou mais gânglios linfáticos do mesmo lado da neoplasia primária, nenhum deles medindo mais de 6cm de maior diâmetro.
		c A neoplasia atingiu dois ou mais gânglios linfáticos de ambos os lados, nenhum deles medindo mais de 6cm de maior diâmetro.
	3	A neoplasia atingiu um gânglio linfático, tendo este mais de 6cm de maior diâmetro.
M	0	Sem metastização á distancia
	1	Disseminação da neoplasia para zonas extra boca e orofaringe

Envolvimento ganglionar e presença de metástases são considerados os fatores individuais preditores de mau prognóstico mais importantes, estando associados a taxas de sobrevivência

a 5 anos inferiores a 50%. Por sua vez uma reduzida extensão de doença local (T1 ou T2) é o fator mais importante de melhor prognóstico^{4, 18, 19}. O sistema de estadiamento clínico divide o CEBO em quatro estádios consoante a extensão da doença (avaliada pelo sistema TNM). Cada uma das classes está intimamente relacionada com um determinado prognóstico avaliado por percentagem de sobrevivência a 5 anos. A localização do carcinoma epidermoide também está associada a prognósticos diferentes tendo os carcinomas epidermóides primários da boca melhor prognóstico em comparação com os carcinomas epidermóides da orofaringe¹⁹.

-Tratamento

O tratamento realizado depende do estadiamento e a da localização da neoplasia primária. Carcinomas epidermóides da boca apresentam pior resposta ao tratamento com radiação/quimioterapia sendo por isso tratados preferencialmente mediante uma abordagem cirúrgica com adição de terapia adjuvante com quimioterapia (ou radioterapia). Vários estudos comprovaram a associação entre o tratamento cirúrgico com quimioterapia adjuvante e melhor prognóstico em doentes com estadio clínico III/IV^{20, 21}. Por sua vez, o carcinoma

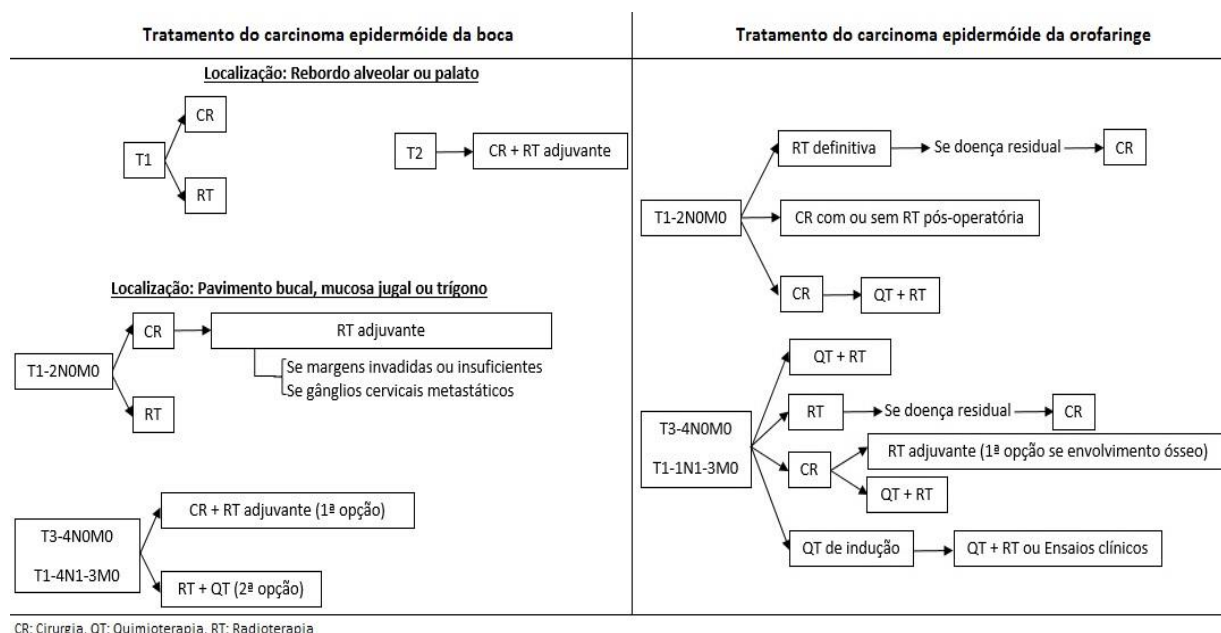


Imagem 1: Protocolo de tratamento do carcinoma epidermoide da boca e orofaringe do grupo oncológico cabeça e pescoço do Hospital de São João

epidermoide da orofaringe apresenta uma melhor resposta à quimiorradiação sendo utilizada a abordagem cirúrgica apenas em casos de doença pouco extensa (estádios I/II)^{4, 18}.

A realização de tratamento adequado mediante *guidelines* internacionais está associada a melhor prognóstico.

O objetivo deste trabalho é a avaliação da relação dos fatores individuais, exposição a fatores de risco, extensão da doença à altura do diagnóstico e tratamento efetuado, com o prognóstico, através da sobrevivência a 5 anos.

Material e Métodos

Foram selecionados todos os pacientes com diagnóstico de carcinoma epidermoide da boca ou orofaringe apresentados na reunião de grupo oncológico de cabeça e pescoço do Hospital São João entre Janeiro de 2004 e Dezembro de 2009, cujos processos clínicos possuísem as seguintes informações: género, idade, hábitos tabágicos (classificados nas seguintes categorias: não fumador, fumador e ex-fumador), hábitos alcoólicos (classificados nas seguintes categorias: sem hábitos, hábitos moderados/altos e dependência alcoólica), estadiamento à data do diagnóstico (TNM e Estadiamento clínico), tratamento efetuado (cirurgia (CX), radioterapia (RT) quimioterapia (QT) e associações entre estes), e sobrevivência a 5 anos. A análise de dados foi realizada com recurso ao programa SPSS (versão 22, IBM Corporation, 2013). Para a descrição da amostra foram calculadas frequências absolutas e relativas, médias, desvios padrão (DP), medianas e amplitudes inter-quartis (AIQ).

As estimativas de sobrevivência foram calculadas segundo o método Kaplan-Meier para o primeiro, terceiro e quinto ano. A comparação entre funções de sobrevivência foi realizada segundo as estatísticas de Log-Rank (quando não ocorreu o cruzamento de funções de sobrevivência) e de Wilcoxon generalizado/ Breslow (quando este cruzamento ocorreu)²². As

taxas de risco de morte (Hazard Ratio, HZ) foram calculadas a partir de modelos univariados de Cox. Em todos os modelos foi verificado o pressuposto de riscos proporcionais²².

A recolha de dados foi autorizada pelo Comité de Ética de Hospital de São João.

Resultados

Foram recolhidos dados de 168 doentes com carcinoma epidermoide da boca ou orofaringe. Destes, 134 (79.8%) eram do género masculino e 34 (20.2%) do género feminino. A média de idades foi de 56.61 anos (DP= 12.77). A maior parte dos doentes tinha pelo menos 50 anos (112; 66.7%). A mediana de sobrevivência foi de 22.5 meses (AIQ= 52). Um total de 108 (64.3%) doentes morreram antes de completar o período de follow-up considerado de 60 meses. Apenas foram seleccionados pacientes cujos processos clínicos possuísem todas as informações necessárias, pelo que não existiram dados censurados na análise estatística.

No que se refere ao estadiamento TNM, 18 doentes tinham classificação de T1 (10.7%), 50 (29.8%) estavam classificados como T2, 24 (14.3%) como T3 e 76 (45.2%) como T4. A classificação T variou entre 0 (59; 35,1%), um (40; 23.8%) e dois ou três (69; 41.1%). Apenas dois doentes (1.2%) apresentavam metástase à altura do diagnóstico.

Quanto ao estadiamento clínico a maior parte dos doentes apresentavam estadio IV (99; 58.9%). Os restantes doentes estavam distribuídos pelo estadio I (14; 8.3%), II (28; 16.7%) e III (27; 16,1%). A localização dos carcinomas foi maioritariamente na boca (97; 58.7%). Os carcinomas orofaríngeos foram encontrados em 71 doentes (42.3%).

Em relação ao tratamento o esquema mais frequente foi RT + QT (75; 44.6%), seguido por CX + RT (42; 25%), apenas CX (21; 12.5%) e apenas RT (19; 11.3%). Os restantes esquemas terapêuticos apresentavam frequências residuais.

Em relação à exposição a fatores de risco, grande parte dos doentes eram fumadores (101; 60.1%), sendo 51 não fumadores (30.4%) e 16 ex-fumadores (9.5%); Quanto aos hábitos alcoólicos, 88 (52.4%) dos doentes não consumiam álcool, 36 (21.4%) tinham um consumo moderado alto e 44 (26.2%) tinham dependência. As estimativas Kaplan-Meier para a sobrevivência global foram de 62.5% ao 1º ano, 41.1% ao 3º ano e 35.7% ao 5º ano.

Tabela 3

Estimativas de Kaplan-Meier para a sobrevivência livre de evento (óbito)

	Estimativas Kaplan-Meier			Log rank/ Breslow
	1 ano	3 anos	5 anos	
Sexo				
M	92.5%	74.6%	33.6%	0.28
F	67.6%	47.1%	44.1%	
T				
1	100%	72.2%	66.7%	p<.001
2	76.0%	62.0%	58.0%	
3	50.0%	29.2%	16.7%	
4	48.7%	23.7%	19.7%	
N				
0	83.1%	71.2%	64.4%	p<.001
1	70.0%	32.5%	25.0%	
2 ou 3	40.6%	20.3%	17.4%	
Estadiamento clínico				
I	100%	92.9%	85.7%	p<.001
II	78.6%	71.4%	64.3%	
III	85.2%	44.4%	37.0%	
IV	89.9%	24.2%	20.2%	
Localização				
Boca	67.0%	42.3%	38.1%	p=.36
Orofaringe	56.3%	39.4%	32.4%	
Idade				
< 50 anos	69.6%	48.2%	46.4%	p=.06
≥ 50 anos	63.4%	37.5%	30.4%	
Tratamento				
Cirurgia	95.2%	95.2%	95.2%	p<.001
Cirurgia + RT	76.2%	35.7%	35.7%	
RT + QT	57.3%	36.0%	28.0%	
RT	26.3%	10.5%	10.5%	
Tabaco				
Não	66.7%	51.0%	45.1%	p=.37
Sim	59.4%	36.6%	31.7%	
Ex-fumador	68.8%	37.5%	31.3%	
Álcool				
Sem consumo	70.5%	50.0%	45.5%	p=.004
Consumo moderado a elevado	63.9%	41.7%	36.1%	
Dependência	45.5%	22.7%	15.9%	

Na tabela 3 são apresentadas as estimativas Kaplan-Meier para o 1º, 3º e 5º ano. AS funções de sobrevivência foram comparadas de acordo com os testes log-rank (sem cruzamento de curvas de sobrevivência) e Breslow (com cruzamento de curvas de sobrevivência).

O estadiamento do tumor teve um impacto significativo na sobrevivência, principalmente na comparação entre as classificações T ($p<.001$), N ($p<.001$), estadiamento clínico ($p<.001$), tratamento ($p<.001$) e consumo de álcool ($p<.001$). Quanto à sobrevivência a 5 anos, em relação à extensão da doença local foi de 66.7% (T1), 58.0% (T2), 16.7% (T3) e 19.7% (T4) enquanto para o atingimento ganglionar foi de 64.4% (N0), 25.0% (N1) e 17.4% (N2 ou N3). A sobrevivência a 5 anos em relação ao estadiamento clínico foi de 85.7% (I), 64.3% (II), 37.0% (III) e 20.2% (IV); Quanto ao tratamento foi de 95.2% para cirurgia, 35.7% para Cirurgia + RT, 28.0% para RT + QT e 10.5% para RT; Por fim quanto ao consumo de álcool foi de 45.5% (sem consumo), 36.1% (consumo moderado a elevado) e 15.9% (dependência).

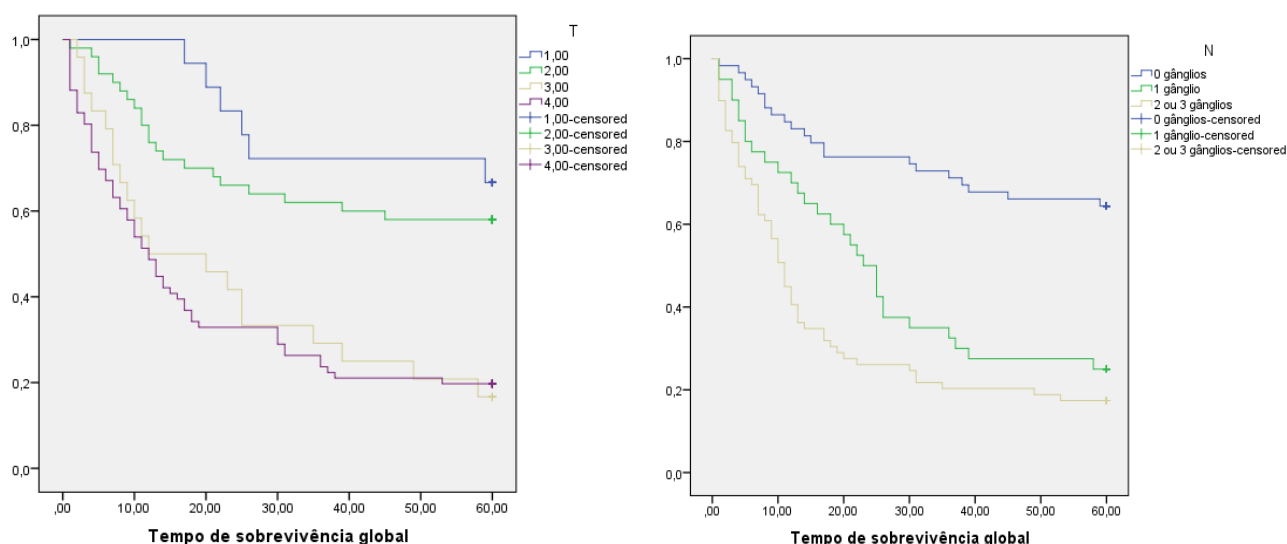


Imagem 2

Curvas de Kaplan-Meier relativamente a extensão da doença local e envolvimento ganglionar (estadiamento TNM)

De seguida foram calculadas as taxas de risco (Hazard Ratio - HR) para as variáveis cujo teste comparativo das funções de sobrevivência foi estatisticamente significativo. As categorias de referência consideradas foram as que obtiveram melhor estimativa de sobrevivência na análise anterior.

Relativamente à classificação T do estadiamento TNM, T3 (HR= 4.14, p=.002) e T4 (HR= 4.52, p<.001) foram as categorias cujas taxas de risco foram estatisticamente significativas, comparativamente a T1. Ambas as classificações refletem um risco acrescido de morte mais de quatro vezes superior a T1. Quanto aos gânglios afetados, uma classificação N1 (HR= 2.85, p<.001) ou N2-3 (HR= 4.31, p<.001) acarreta também um prognóstico mais reservado, principalmente no segundo caso. O estadiamento clínico com maior risco de mortalidade foi o IV (HR= 11.32, p<.001) com 11 vezes mais risco de morte comparativamente com o estadiamento I.

A variável tratamento foi a que mais diferenciou os grupos no que diz respeito ao risco de morte. Tendo como referência os doentes tratados exclusivamente com cirurgia, o risco para quem faz cirurgia e RT é perto de 20 vezes maior (HR= 19.53, p=.004); o risco dos doentes tratados com RT e QT é 27 vezes maior (HR= 27.11, p<.001) e o risco para quem é tratado apenas com RT é de 51 vezes mais probabilidade de morte (HR= 51.09, p<.001).

Discussão

Este estudo retrospectivo encontrou uma prevalência aumentada de CEBO no género masculino em relação ao género feminino como relatado na literatura ¹⁷ (79,8vs20,2%). Foi também encontrada uma elevada percentagem de pacientes com menos de 50 anos (43.3%) sem história de consumo tabágico (30,4%) e sem história de consumo moderado/alto ou dependência de álcool, o que é coincidente com vários estudos que apontam para um aumento da prevalência de CEBO em doentes mais jovens (<50 anos) e sem fatores de risco

tradicionais como o tabagismo e hábitos alcoólicos^{8, 12, 14}. A amostra apresentava incidências semelhantes em termos de localização apesar do predomínio dos carcinomas epidermóides da cavidade oral (58,7%).

Em termos de prognóstico foi encontrada uma sobrevivência global a 5 anos de 37,5% que se revela inferior à descrita pela literatura^{4, 5} e poderá ser explicada pela elevada percentagem de casos com estadio clínico IV (58,9%).

O estadiamento TNM mostrou-se estatisticamente significativo em termos prognóstico quer relativamente à extensão da doença local (T) quer relativamente ao envolvimento ganglionar (N). O estadiamento clínico apresentou também, de maneira semelhante, resultados estatisticamente significativos em relação ao prognóstico o que nos leva a aceitar que a extensão da doença à altura do diagnóstico (quer através do estadiamento TNM ou do estadiamento clínico) é um determinante prognóstico fundamental o que vai de encontro às conclusões de outros estudos realizados sobre este tema^{4, 18, 19}.

O fator idade, apesar de não ter conseguido atingir resultados estatisticamente significativos em termos de prognóstico, apresentou nesta amostra uma maior percentagem de sobrevivência a 5 anos nos doentes com menos de 50 anos (46.4%) o que se pode atribuir provavelmente ao melhor estado geral de doentes mais jovens.

Relativamente a fatores de risco nem os hábitos tabágicos nem os hábitos alcoólicos foram associados a diferenças estatisticamente significativas de sobrevivência a 5 anos o que pode ser explicado pelo carácter retrospectivo do estudo que tornou impossível a classificação mais específica da exposição a fatores de risco.

Quanto ao tratamento, foi encontrada vantagem estatisticamente significativa na possibilidade de tratamento cirúrgico isolado (correspondente a doença em estadio pouco avançado). A comparação entre tratamento combinado CX+RT e tratamento combinado

RT+QT mostrou melhor prognóstico (menor risco de morte) nos doentes nos quais se optou pela cirurgia com radioterapia adjuvante.

Conclusões

Quanto às variáveis prognósticas analisadas podemos concluir que quanto ao género apesar de uma maior incidência no género masculino esta diferença não tem implicações prognósticas estatisticamente significativas, em relação à idade verificou-se um aumento da prevalência de doença em doentes mais jovens cuja sobrevivência a 5 anos se revelou superior à dos doentes com mais de 50 anos (comparação sem significância estatística). A incidência de fatores de risco não foi relacionada com uma diferença de prognóstico estatisticamente significativa o que pode estar relacionado com os viéses a que um estudo retrospectivo está sujeito, e à ausência de análise quanto à infeção por HPV. Mais estudos serão necessários para avaliar o real envolvimento da exposição a fatores de risco no prognóstico de doentes com carcinoma epidermoide da boca e orofaringe. O estadiamento à altura do diagnóstico (quer pelo sistema TNM quer pelo Estadiamento clínico) revelou-se o fator prognóstico mais importante. Quanto ao tratamento, pudemos concluir que, quando possível, a realização de tratamento cirúrgico está associado a melhor prognóstico. Em relação à sobrevivência geral a 5 anos verificou-se um pior prognóstico desta amostra em relação ao que é descrito na literatura^{4,5}.

Referencias Bibliográficas

1. Lasrado S, Moras K, Pinto GJO, Bhat M, et al. Role of Concomitant Chemoradiation in Locally Advanced Head and Neck Cancers. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention. 2014;15(10):4147-52.
2. Carrillo JF, Carrillo LC, Cano A, Ramirez-Ortega MC, et al. A Retrospective cohort study of prognostic factors in patients with squamous cell carcinoma of the oral cavity and oropharynx. Head Neck. 2014. [in press]

3. Goldenberg D, Mackley H, Koch W, Bann DV, Schaefer EW, Hollenbeak CS. Age and stage as determinants of treatment for oral cavity and oropharyngeal cancers in the elderly. *Oral Oncol.* 2014;50(10):976-82.
4. Belcher R, Hayes K, Fedewa S, Chen AY. Current treatment of head and neck squamous cell cancer. *J Surg Oncol.* 2014;110(5):551-74.
5. Mehrotra R, Yadav S. Oral squamous cell carcinoma: etiology, pathogenesis and prognostic value of genomic alterations. *Indian J Cancer.* 2006;43(2):60-6.
6. Feller L, Wood NH, Khammissa RA, Lemmer J. Human papillomavirus-mediated carcinogenesis and HPV-associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. Part 2: Human papillomavirus associated oral and oropharyngeal squamous cell carcinoma. *Head Face Med.* 2010;6:15.
7. Zaravinos A. An updated overview of HPV-associated head and neck carcinomas. *Oncotarget.* 2014;5(12):3956-69.
8. Mirghani H, Amen F, Moreau F, Lacau St Guily J. Do high-risk human papillomaviruses cause oral cavity squamous cell carcinoma? *Oral Oncol.* 2015;51(3):229-36.
9. Goldstein BY, Chang SC, Hashibe M, La Vecchia C, Zhang ZF. Alcohol consumption and cancers of the oral cavity and pharynx from 1988 to 2009: an update. *Eur J Cancer Prev.* 2010;19(6):431-65.
10. Stadler ME, Patel MR, Couch ME, Hayes DN. Molecular biology of head and neck cancer: risks and pathways. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2008;22(6):1099-124, vii.
11. Upile NS, Shaw RJ, Jones TM, Goodyear P, et al. Squamous cell carcinoma of the head and neck outside the oropharynx is rarely human papillomavirus related. *Laryngoscope.* 2014;124(12):2739-44.
12. Majchrzak E, Szybiak B, Wegner A, Pienkowski P, et al. Oral cavity and oropharyngeal squamous cell carcinoma in young adults: a review of the literature. *Radiol Oncol.* 2014;48(1):1-10.
13. Davis KS, Vargo JA, Ferris RL, Burton SA, et al. Stereotactic body radiotherapy for recurrent oropharyngeal cancer - influence of HPV status and smoking history. *Oral Oncol.* 2014;50(11):1104-8.
14. Antonsson A, Neale RE, Boros S, Lampe G, et al. Human papillomavirus status and p16 expression in patients with mucosal squamous cell carcinoma of the head and neck in Queensland, Australia. *Cancer Epidemiol.* 2015. [in press]
15. Vatca M, Lucas JT, Jr., Laudadio J, D'Agostino RB, et al. Retrospective analysis of the impact of HPV status and smoking on mucositis in patients with oropharyngeal squamous cell carcinoma treated with concurrent chemotherapy and radiotherapy. *Oral Oncol.* 2014;50(9):869-76.
16. Markopoulos AK. Current aspects on oral squamous cell carcinoma. *Open Dent J.* 2012;6:126-30.
17. Huang SH, O'Sullivan B. Oral cancer: Current role of radiotherapy and chemotherapy. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2013;18(2):e233-40.
18. Ryzek DF, Mantsopoulos K, Kunzel J, Grundtner P, et al. Early stage oropharyngeal carcinomas: comparing quality of life for different treatment modalities. *Biomed Res Int.* 2014;2014:421964.
19. Matoscevic K, Graf N, Pezier TF, Huber GF. Success of salvage treatment: a critical appraisal of salvage rates for different subsites of HNSCC. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;151(3):454-61.

20. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, Jacobs J, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1937-44.
21. Bernier J, Domenge C, Ozsahin M, Matuszewska K, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med*. 2004;350(19):1945-52.
22. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89(2):232-8.

AGRADECIMENTOS

Agradeço o auxílio constante por parte do Dr. Eduardo Cardoso, na apreciação crítica do artigo, na sua estrutura e conteúdo, bem como pela forma dedicada com que sempre propôs a esclarecer as minhas dúvidas ao longo da elaboração deste trabalho.

Ao Professor Doutor Jorge Spratley, agradeço a oportunidade de trabalhar com o Departamento de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto.

Queria deixar também um agradecimento à Professora Maria Amélia, regente da cadeira do Projeto de Opção e atual Diretora da Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, pelo seu trabalho e dedicação em prol dos interesses dos estudantes desta mui nobre Faculdade.

Um agradecimento ao arquivo do Centro Hospitalar São João pela disponibilidade apresentada durante a coleta de dados em processos clínicos arquivados.

A Edgar Mesquita (Universidade do Minho) agradeço a sua ajuda na análise estatística realizada neste trabalho.

Agradeço á minha namorada o auxílio e disponibilidade com que sempre se apresentou bem como o apoio prestado durante todo o curso. A todos os meus amigos que sempre me acompanharam neste percurso agradeço não só o apoio mas todos os momentos que vivemos que tanto contribuíram quer para a minha formação académica, quer para a minha formação em quanto pessoa.

Por fim, não posso deixar de agradecer á minha família, em especial aos meus pais e á minha irmã, por investirem em mim, mas também pelo apoio incondicional que permitiu que este meu percurso fosse possível.

ANEXOS

Normas de publicação

A Revista da Sociedade Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial, publica artigos dedicados à Especialidade, bem como outros assuntos científicos com interesse para os especialistas em ORL. A língua oficial da Revista é o Português, embora também sejam aceites trabalhos em Inglês, Francês e Espanhol. Para efeitos da sua inclusão na versão on-line em Inglês no portal da Sociedade, e uma consequente maior divulgação internacional, os autores são fortemente encorajados a submeter uma versão em Inglês do manuscrito.

As declarações e opiniões expressas nos artigos que constam nesta publicação são da inteira responsabilidade dos seus autores e não correspondem necessariamente às do editor. Os artigos são propriedade da Revista.

Ao submeterem um trabalho, os autores comprometem-se que este não foi publicado anteriormente ou que não se encontra em fase de apreciação para publicação noutra revista ou livro. Igualmente, qualquer conflito de interesse dos autores deve ser alvo de declaração escrita.

Os artigos que incluam experimentação em humanos devem mencionar a autorização da Comissão de Ética local e o respeito pela Declaração de Helsínquia de 1975 e sua revisão de 1983. Experiências animais devem igualmente indicar o parecer respectivo da Comissão de Ética local.

Os autores devem classificar o seu artigo numa das seguintes categorias: Original; Revisão; Caso Clínico; Opinião; História ORL.

Todo o material para publicação deve ser enviado on-line para:

www.sporl.pt

Os artigos recebidos serão submetidos à revisão anónima por um ou mais Especialistas convidados pelo editor. Após esta fase, o autor correspondente será informado da aceitação do seu trabalho ou das eventuais alterações a introduzir previamente à sua publicação. O conselho redactorial reserva-se o direito de corrigir ou introduzir pequenas alterações no texto, visando a sua melhoria, desde que não prejudiquem o seu sentido.

A preparação dos manuscritos deve obedecer às regras enunciadas em *Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals*, JAMA

1997; 277:927-34. Este documento está disponível em www.icmje.org.

Os autores devem enviar os artigos em suporte informático, com as páginas numeradas, formatados em Microsoft Word, a dois espaços, alinhado pela esquerda, com margens amplas e fonte #12.

A primeira página, não numerada, incluirá:

- Título do trabalho (máximo 15 palavras) em Português, Francês ou Espanhol e em Inglês
- Nome dos autores e graus
- Afiliações dos autores e sua indexação numérica
- Nome, morada, telefone, fax e endereço de e-mail do autor correspondente
- Referência a suportes financeiros ou bolsas
- Indicação da Reunião Científica onde o trabalho tenha sido apresentado previamente (Se aplicável)

A segunda página, não numerada, compreenderá:

- Título do Trabalho
- Resumo estruturado em Português, Francês ou Espanhol e também em Inglês (máximo de 150 palavras) com a seguinte sequência: Objectivos, Desenho do Estudo, Material e Métodos, Resultados e Conclusões.
- Nos casos clínicos apenas será descrito o caso de forma abreviada
- Palavras-chave
- Título abreviado

O texto do manuscrito (máximo 12 páginas numeradas) deve também dividir-se em: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão, Conclusões (um parágrafo apenas), Agradecimentos, Referências Bibliográficas (máximo 25 citações). Os casos clínicos serão estruturados em: Introdução, Descrição do(s) Caso(s), Discussão e Referências.

As Referências devem seguir as normas de Vancouver. Os autores devem ser citados até 4, e se mais de 4 citam-se os primeiros 4 seguido de et al. As referências devem ser numeradas consecutivamente pela ordem em que são mencionadas no texto. As referências devem ser identificadas na lista de Referências Bibliográficas por números árabes, e no texto do artigo por números em *superscript* sem parêntesis. Artigos aceites mas ainda não publicados devem ser designados (no prelo / in press). A informação contida em manuscritos ainda não aceites deve ser registada com (Observações não publicadas/unpublished observations).

As abreviações dos títulos das revistas devem ser abreviada de acordo com o Index Medicus acessível em www.nlm.nih.gov.

ARTIGO DE REVISTA:

1. Eriksson PO, Li J, Ny T, Hellstrom S. Spontaneous development of otitis media in plasminogen-deficient mice. *Int J Med Microbiol*. 2006 Nov;296(7):501-9.

CAPÍTULO DE LIVRO:

2. Manning SC. Surgical Therapy for Sinusitis and Its Complications. In: Cotton RT and Myer CM (Eds.) *Practical Pediatric Otolaryngology*, Philadelphia, Lippincott-Raven; 1999:pp405-25.

LIVRO COMPLETO:

3. Bluestone CD. Eustachian Tube. Structure, Function, Role in Otitis Media. Hamilton, BC Decker; 2005.

REVISTAS ONLINE:

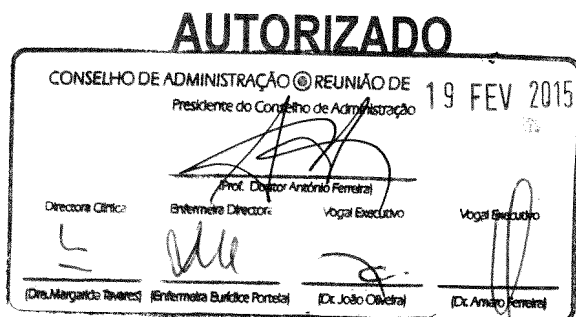
4. Sousa LC, Piza MT, Coutinho-Netto J, Ruiz DB, et al. Biomembrana de látex: novo método para o revestimento da cavidade aberta nas timpanomastoidectomias. *Rev Bras Otorrinolaringol (Online Engl Ed)*. 2007;73(3):331-6. www.rborl.org.br/conteudo/acervo/acervo_novas.asp?id=3515 Acedido em Julho 1, 2007

As Ilustrações, Figuras ou Tabelas e as respectivas Legendas, devidamente numeradas de acordo com a entrada no texto, devem ser inseridas no ficheiro Word, no final do artigo, após as referências bibliográficas. Apenas serão aceites elementos gráficos de imagem ou tabelas nos formatos JPEG, Word e Excel (máximo de 250Kb por elemento), num total máximo de oito elementos por manuscrito.


O não cumprimento das presentes normas de publicação levará à rejeição liminar do artigo.

Exmo. Senhor


Presidente do Conselho de Administração do
Centro Hospitalar de S. João – EPE



Assunto: Pedido de autorização para realização de estudo/projecto de investigação

Nome do Investigador Principal: Luis Miguel Branco de Castro
(Aluno de Mestrado Intearado em Medicina - FMUP) 

Título do projecto de investigação: Carcinoma epidermóide da boca e orofaringe.
Fatores de prognóstico.

Pretendendo realizar no(s) Serviço(s) de Otorrinolaringologia 
do Centro Hospitalar de S. João – EPE o estudo/projecto de investigação em epígrafe,
solicito a V. Exa., na qualidade de Investigador/Promotor, autorização para a sua
efectivação.

Para o efeito, anexa toda a documentação referida no dossier da Comissão de Ética do
Centro Hospitalar de S. João respeitante a estudos/projectos de investigação, à qual
endereçou pedido de apreciação e parecer.

Com os melhores cumprimentos.

Porto, 10 / Novembro / 20 14

O INVESTIGADOR/PROMOTOR

Luis Miguel Castro

Comissão de Ética para a Saúde – Centro Hospitalar São João

Parecer

Título do Projecto: Carcinoma epidermóide da boca e orofaringe. Factores de prognóstico.

Nome do Investigador Principal: Luís Miguel Branco de Castro

Local onde sera realizado o estudo: Serviço de ORL do CHSJ, havendo autorização da respectiva Directora do Serviço para a realização do mesmo. Apresenta declaração de Elo de Ligação.

Objectivo do estudo: Avaliar a influência de factores de risco, estadiamento à altura do diagnóstico, e tratamento efectuado, no prognóstico de doentes com carcinoma epidermóide da boca e orofaringe.

Período previsto de conclusão: Dezembro 2014

Benefício: N/A

Risco: N/A

Respeito pela liberdade e autonomia do sujeito do ensaio: N/A

Confidencialidade dos dados: está garantida a confidencialidade dos dados e esta informação será restrita ao investigadora principal e aos restantes membros da equipa de investigação.

O Investigador Principal dispõe de competência técnica e científica para a realização do estudo.

O estudo não prevê a realização de questionários.

Custos: O estudo não prevê custos acrescidos para a instituição.

Parecer: Em face da análise do protocolo de estudo, proponho a sua aprovação pela CES do CHSJ.

Porto, CHSJ, 30 de novembro de 2014

O Relator

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'John Preto', with a stylized flourish at the end.

Dr. John Preto

7. SEGURO

a. *Este estudo/projecto de investigação prevê intervenção clínica que implique a existência de um seguro para os participantes?*

SIM ☐ (Se sim, junte, por favor, cópia da Apólice de Seguro respectiva)

NÃO ☒

NÃO APLICÁVEL ☐

8. TERMO DE RESPONSABILIDADE

Eu, Luis Miguel Branco de Castro,

abaixo-assinado, na qualidade de Investigador Principal, declaro por minha honra que as informações prestadas neste questionário são verdadeiras. Mais declaro que, durante o estudo, serão respeitadas as recomendações constantes da Declaração de Helsínquia (com as emendas de Tóquio 1975, Veneza 1983, Hong-Kong 1989, Somerset West 1996 e Edimburgo 2000) e da Organização Mundial da Saúde, no que se refere à experimentação que envolve seres humanos. Aceito, também, a recomendação da CES de que o recrutamento para este estudo se fará junto de doentes que não tenham participado em outro estudo no decurso do actual internamento ou da mesma consulta.

Porto, 10 / Novembro / 2014

Luis Miguel Branco de Castro
O Investigador Principal

PARECER DA COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CENTRO HOSPITALAR DE S. JOÃO

emitido na reunião plenária da CES

de
03 de Novembro, 2014

A Comissão de Ética para a Saúde
APROVA por unanimidade o parecer do
Relator, pelo que nada tem a opor à
realização deste projecto de investigação.

Prof. Doutor Filipe Almeida
Presidente da Comissão de Ética